

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 38/13, 47/14, 47/10, 9/48		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/14079
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Mai 1996 (17.05.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE95/00951		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, PL, RO, RU, SK, UA, US, UZ, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juli 1995 (19.07.95)			
(30) Prioritätsdaten: P 44 38 861.6 3. November 1994 (03.11.94) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH [DE/DE]; Fachbereich Patente, Postfach 01 01 31/01 01 32, D-01435 Radebeul (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OLBRICH, Matthias [DE/DE]; Zillerstrasse 12, D-01445 Radebeul (DE). PÖTTER, Heinrich [DE/DE]; Finstere Gasse 14, D-01445 Radebeul (DE).			
(54) Title: NOVEL CYCLOSPORINE PREPARATION FORMS FOR ORAL ADMINISTRATION OF SIMPLE COMPOSITION AND HIGH BIO-AVAILABILITY, AND PROCESS FOR PRODUCING THEM			
(54) Bezeichnung: NEUE ZUBEREITUNGSFORMEN DES CYCLOSPORINS ZUR ORALEN APPLIKATION MIT EINFACHER ZUSAMMENSETZUNG UND HOHER BIOVERFÜGBARKEIT UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to novel preparation forms of cyclosporine of simple composition and high bio-availability for oral administration, containing 0,5 to 2 parts by weight (p/wt) of one or more amorphous cyclosporine(s), preferably cyclosporine A and/or cyclosporine G and 6 to 9 p/wt of one or more polyethylene glycol ester(s) of saturated C10-C22 hydroxy fatty acids, especially SOLUTOL® HS 15, and 1-3 p/wt of one or more monovalent or multivalent alcohols, preferably ethanol and propylene glycol. The medical form is produced by first dissolving the amorphous cyclosporine in ethanol and adding under agitation propylene glycol and SOLUTOL® until a clear, viscous solution is obtained, which is packed as a drinking solution or capsules in the prior art manner.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Die Erfindung betrifft neue Zubereitungsformen des Cyclosporins mit einfacher Zusammensetzung und hoher Bioverfügbarkeit zur oralen Applikation, die 0,5 bis 2 Gewichtsteile von einem oder mehreren amorphen Cyclosporin(en) bevorzugt Cyclosporin A und/oder Cyclosporin G enthalten sowie 6 bis 9 Gewichtsteile eines oder mehrerer Polyethylenglykolester von gesättigten C10-C22 Hydroxyfettsäuren insbesondere SOLUTOL® HS 15 sowie 1-3 Gewichtsteile ein oder mehrerer ein- oder mehrwertige Alkohole, bevorzugt Ethanol und Propylenglykol. Die Herstellung der Arzneiform erfolgt dadurch, daß zunächst das amorphe Cyclosporin in Ethanol gelöst wird und unter Rühren Propylenglykol und SOLUTOL® zugefügt werden bis eine klare, viskose Lösung entsteht, die in an sich bekannter Weise als Trinklösung oder Kapseln abgefüllt wird.</p>			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

5 **Neue Zubereitungsform n des Cyclosporins zur oralen Applikation mit einfacher Zusammensetzung und hoher Bioverfügbarkeit und Verfahren zu deren Herstellung**

10 Die Erfindung betrifft Cyclosporin, insbesondere Cyclosporin A enthaltende flüssige Zubereitungsformen zur oralen Applikation.

Cyclosporine sind neutrale zyklische Peptide, die mikrobiell hergestellt werden. Wichtigster Vertreter der Cyclosporine ist Cyclosporin A, das in der Transplantationsmedizin zur Unterdrückung der Organabstoßung und bei der
15 Knochenmarkstransplantation eingesetzt wird.

Cyclosporin A, seine mikrobiologische Herstellung sowie seine Isolierung und Reinigung bis zu einem amorphen, farblosen Pulver ist aus der DE-PS 24 55 859 an sich bekannt.

20 Zunehmend findet Cyclosporin A auch Eingang in die Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wie Psoriasis, Uveitis, nephrotisches Syndrom und andere.

25 Entzündungshemmende und antiparasitische Eigenschaften sind für die Cyclosporine beschrieben.

Aufgrund des hydrophoben Charakters von Cyclosporin ist es schwierig pharmazeutische Zubereitungen herzustellen, die zu einer hohen Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes führen. Insbesondere zeigen die bekannten
30 Darreichungsformen eine sehr breite inter- und intraindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter. Bei gleicher Dosierung variiert der Cyclosporin-Blutspiegel von Patient zu Patient um bis zu 50 %. Selbst bei ein und dem selben Patienten schwankt die Resorption beträchtlich. Die immunsuppressive Therapie ist jedoch auf ein sehr enges therapeutisches
35 Fenster zwischen dosisabhängigen Nebenwirkungen und Abstoßung des transplantierten Organ angewiesen.

Schlechte Bioverfügbarkeiten sind insbesondere auf die schlechte Löslichkeit des Cyclosporins bei der Mischung der Cyclosporine in Darreichungsformen mit
40 Wasser zurückzuführen.

Es hat daher nicht an äußerst zahlreichen Versuchen gefehlt, diese galenischen Probleme zu lösen.

Bekannte, kommerziell verfügbare Darreichungsformen setzen folglich komplizierte Systeme aus lipophilen und hydrophilen Lösungsmitteln sowie lösungsvermittelnden Detergenzien ein, mit denen Cyclosporine in Lösung gebracht werden und in wäßrigen Systemen in Lösung gehalten werden sollen. Sie bestehen aus zumindest 4 Bestandteilen nämlich Wirkstoff, pflanzliches Öl, Ethanol und einem Tensid.

Aus US Patent 4,388,307 ist die Verwendung von Öl und Ethanol als Trägermedium in Verbindung mit Co-Lösungsmitteln bekannt. In Anlehnung an dieses Patent enthalten handelsübliche Trinklösungen von Ciclosporin Olivenöl, Ethanol und als oberflächenaktiven Stoff Labrafil®. Diese Rezeptur bringt jedoch Probleme mit sich. Öle und oberflächenaktive Trägerstoffe haben oft einen unangenehmen Geruch und/ oder Geschmack. Außerdem neigen Öle mit ungesättigten Fettsäuren zum ranzig werden.

Zum zweiten ist in Rezepturen mit Ölen ein relativ hoher Gehalt an Ethanol erforderlich. Dieser hohe Ethanolgehalt bereitet jedoch Schwierigkeiten bei der Verabreichung der Präparate an Kinder und bringt Lagerprobleme mit sich.

Bei der Abfüllung in Kapseln muß zwecks Verdunstungsschutz ein erhöhter Aufwand bei der Konfektionierung durch Verpackung in Aluminiumblister betrieben werden.

Neuere Darreichungsformen gemäß Patent GB 2 222 770 beinhalten Lösungswege durch die Erzeugung von Mikroemulsionen. Diese Systeme bestehen aus 4 bis 6 Komponenten, die ein kompliziertes System aus Wirkstoff, lipophiler, hydrophiler Phase und einem oberflächenaktivem Stoff bilden. Systeme dieser Art beinhalten ein erhöhtes Risiko der Kreuzreaktion sowie das Risiko, daß einer der verwendeten Stoffe vom Patienten nicht vertragen wird.

Aus der DE-PS 39 24 207 ist ein Verfahren zur Herstellung peroral applizierbarer stabiler wässriger Injektionslösungen zur intravenösen Verabreichung bekannt, wonach

- a) 1 Gewichtsteil Cyclosporin
- b) 8-13 Gewichtsteile von 1 oder mehr Monoester einer bzw. von gesättigten Hydroxyfettsäuren mit Polyethylenglykol und

c) 1-3 Gewichtsteilen von 1 oder mehr 1-und /oder mehrwertigen Alkoholen
5 vermischt werden.

Oral anwendbare Arzneiformen sind in diesem Patent nicht hergestellt und
untersucht worden. Wenn man versucht, diese Rezepturen mit Wasser zu
verdünnen kommt es zu Ausfällungen des Cyclosporins und damit zu einer
wesentlichen Einschränkung der Bioverfügbarkeit.

10 Alle kommerziell erhältlichen Darreichungsformen enthalten ölige, lipophile
Bestandteile (Maisöl, Kernöl, Maisöl-mono-di-tri-glyceride) und ein bzw. mehrere
Detergenzien sowie ein- oder mehrwertige Alkohole.

15 Aus der DE-OS 38 43 054 ist zu entnehmen, daß sich orthorhombisch kristalline
Formen wie CY-A/X-II und vor allem CY-A/X-III besonders gut zur Herstellung
galenischer Formen eignen. Diese Formulierungen sollen Ciclosporin in stabiler
und feinteiliger Form enthalten und/oder über eine bessere Stabilität verfügen
oder günstigere Freisetzungseigenschaften aufweisen. Bevorzugt kommen
20 diese Formen zur topisch dermalen oder topisch ophthalmischen Anwendung.
Das beschriebene Herstellungsverfahren für die solvutfreie orthorhombische
Kristallform unter Verwendung von Ultraschall ist im technischen Maßstab
schwer zu realisieren.

Gleichfalls wird dargestellt, daß Ciclosporin in amorpher Form weniger gut für
25 die Herstellung von Darreichungsformen geeignet ist.

Die dargestellte Problematik wurde dadurch erfindungsgemäß gelöst, daß
überraschender Weise festgestellt wurde, daß in Darreichungsformen
des Ciclosporins zur oralen Applikation mit einfacher Zusammensetzung und
30 hoher

Bioverfügbarkeit in Form von Trinklösung oder Kapseln enthaltend:

a) 0,5 bis 2, bevorzugt 1 Gewichtsteile von einem oder mehreren amorphe(n)
Cyclosporin(en) als Wirkstoff

35 b) 6 bis 9, bevorzugt 7,5 Gewichtsteile ein oder mehrere Polyethylenglykol-
Monoester von gesättigten C 10 bis C22 Hydroxyfettsäuren, vorzugsweise
SOLUTOL® HS15

c) 1-3, bevorzugt 2 Gewichtsteile ein oder mehrere ein- oder mehrwertige
Alkohole als Co-Lösungsmittel vorzugsweise Ethanol und Propylenglykol

die Löslichkeit des (der) Cyclosporin(e)s insbesondere in Verdünnungen mit Wasser bei Einhaltung dieser speziellen Mengenverhältnisse wesentlich erhöht ist.

Das war nicht normalerweise anzunehmen, da vergleichbare Darreichungsformen Polyethylenglycolester von Fettsäuren nur als zusätzlichen Lösungsvermittler zwischen hydrophober und hydrophiler Phase einsetzen.

Es war daher um so überraschender, daß eine derartige Rezeptur eine Bioäquivalenz zu kommerziellen Produkten (s.o.) zeigte.

Insbesondere war es nicht vorauszusehen, daß eine so einfache Rezeptur ohne lipophile Komponente derartig hohe Bioverfügbarkeiten erreichen konnte.

Es wurde ferner gefunden, daß gerade der Einsatz von amorphem Cyclosporin in einer oralen Applikationsform zu besonders guten Lösungseigenschaften in Rezepturen mit einem Gehalt an Cyclosporin $> 5\%$ führt, die auch in Verdünnungen mit Wasser als stabile, klare Lösung erhalten bleiben.

Gegenstand der Erfindung sind daher orale Darreichungsformen, welche als Trinklösung oder abgefüllt in Kapseln folgende Bestandteile in folgenden Mengenverhältnissen enthalten:

- a) 0,5-2 Gewichtsteile bevorzugt 1 Gewichtsteil ein oder mehrere Cyclosporine, insbesondere Cyclosporin A oder G, welches in amorpher Form eingesetzt wird
- b) 6 - 9 Gewichtsteile, bevorzugt 7,5 Gewichtsteile ein oder mehrere Polyethylenglycol-Monoester mit im Molekül gebundenen gesättigten C10 bis C22 -Hydroxyfettsäureanteilen, insbesondere SOLUTOL[®] HS 15
- c) 1 bis 3 Gewichtsteile, vorzugsweise 2 Gewichtsteile ein oder mehrere ein- oder mehrwertige Alkohole als Co-Lösungsmittel vorzugsweise Ethanol und Propylenglykol.

Bei dem ebenfalls erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren ist darauf zu achten, daß die Mengenverhältnisse eingehalten werden und daß das Cyclosporin unter ständigem Rühren bei Raumtemperatur zunächst vollständig in Ethanol gelöst wird und anschließend ebenfalls unter ständigem Rühren und

-5-

auch bei Raumtemperatur die Zugabe von Propylenglykol und Solutol[®] HS 15 erfolgt. Die nach diesem Verfahren hergestellten Lösungen enthalten 100mg/ml Wirkstoff.

Die Konfektionierung als Trinklösung oder Kapseln erfolgt in bekannter Weise z. B. in Kapseln zu je 100mg, 50 mg oder 25 mg Wirkstoff.

- 10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung wird in den nachfolgenden Beispielen näher erläutert :

Beispiel 1

100 g amorphes Cyclosporin A werden unter Rühren bei Raumtemperatur in 127 ml Ethanol gelöst. Anschließend werden unter weiterem Rühren bei Raumtemperatur 96 ml Propylenglykol zugegeben. Nach klarem Lösen des Cyclosporin A werden 750 g Solutol[®] HS 15 bei weiterem Rühren zugegeben. Es entsteht eine klare, viskose Lösung mit einem Gehalt von 100 mg/ml Cyclosporin A.

Beispiel 2

Eine nach Beispiel 1 hergestellte Cyclosporin-A-Lösung wird im Verhältnis 1 : 40 mit Wasser verdünnt. Die erhaltene Lösung bleibt über mehrere Monate klar und stabil.

Patentansprüche

5

1. Neue Zubereitungsformen des Ciclosporins zur oralen Applikation mit einfacher Zusammensetzung und hoher Bioverfügbarkeit in Form von Trinklösung oder Kapseln enthaltend:

- 10 a) 0,5 bis 2, bevorzugt 1 Gewichtsteil ein oder mehrere amorphe(s) Cyclosporin(e) als Wirkstoff
- b) 6 bis 9, bevorzugt 7,5 Gewichtsteile ein oder mehrere Polyethylenglykol-Monoester von gesättigten C10 - C22 Hydroxyfettsäuren, vorzugsweise SOLUTOL® HS 15
- 15 c) 1-3, bevorzugt 2 Gewichtsteile ein oder mehrere ein- oder mehrwertige Alkohole als Co-Lösungsmittel vorzugsweise Ethanol und Propylenglykol sowie deren Herstellung.

2. Darreichungsform nach Anspruch 1, worin als Wirkstoff Cyclosporin A oder Cyclosporin G in amorpher Form eingesetzt werden.

20

3. Verfahren zur Herstellung der neuen Zubereitungsformen des Ciclosporins zur oralen Applikation mit einfacher Zusammensetzung und hoher Bioverfügbarkeit in Form von Trinklösung oder Kapseln nach Anspruch 1 und 2 in dem zunächst unter Rühren bei Raumtemperatur

- 25 a) 100 g amorphes Cyclosporin, insbesondere Cyclosporin A in 127 ml Ethanol gelöst werden
- b) ebenfalls unter Rühren und bei Raumtemperatur die Zugabe von 96 ml Propylenglykol erfolgt und abschließend ebenfalls unter Rühren bei Raumtempertur
- 30 c) 750 g Solutol® HS 15 zugefügt werden, wobei eine klare, viskose Lösung des Cyclosporin A entsteht, die in an sich bekannter Weise als Trinklösung oder Kapseln abgefüllt wird.

35

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00951

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K38/13 A61K47/14 A61K47/10 A61K9/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
------------	--	--------------------

A	GB,A,2 221 157 (BIOGAL GYOGYSZERGYAR) 31.Januar 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,2,5,6 ---	1-3
---	---	-----

E	WO,A,95 22982 (CHONG KUN DANG) 31.August 1995 siehe Ansprüche 1,5,14 siehe Seite 7, Zeile 31 - Seite 8, Zeile 23 siehe Seite 11, Zeile 18 - Zeile 34 siehe Seite 13; Beispiel 1 -----	1-3
---	--	-----

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28.November 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04.01.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00951

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB-A-2221157	31-01-90	AU-B- 614862	12-09-91
		AU-B- 3884589	01-02-90
		BE-A- 1004323	03-11-92
		CA-A- 1332712	25-10-94
		CH-A- 679120	31-12-91
		DE-A, C 3924207	25-01-90
		FI-B- 92556	31-08-94
		FR-A- 2635265	16-02-90
		GR-A- 89100467	27-06-90
		JP-A- 3115227	16-05-91
		LU-A- 87560	18-02-91
		NL-A- 8901902	16-02-90
		NO-B- 175287	20-06-94
		PT-B- 91246	04-05-95
		SE-A- 8902588	22-01-90
		US-A- 5047396	10-09-91
		US-A- 5189204	23-02-93
WO-A-9522982	31-08-95	AU-B- 7709194	11-09-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No
PCT/DE 95/00951

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K38/13 A61K47/14 A61K47/10 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB,A,2 221 157 (BIOGAL GYOGYSZERGYAR) 31 January 1990 cited in the application see claims 1,2,5,6 ---	1-3
E	WO,A,95 22982 (CHONG KUN DANG) 31 August 1995 see claims 1,5,14 see page 7, line 31 - page 8, line 23 see page 11, line 18 - line 34 see page 13; example 1 -----	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 November 1995

Date of mailing of the international search report

04.01.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 95/00951

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB-A-2221157	31-01-90	AU-B- 614862	12-09-91
		AU-B- 3884589	01-02-90
		BE-A- 1004323	03-11-92
		CA-A- 1332712	25-10-94
		CH-A- 679120	31-12-91
		DE-A, C 3924207	25-01-90
		FI-B- 92556	31-08-94
		FR-A- 2635265	16-02-90
		GR-A- 89100467	27-06-90
		JP-A- 3115227	16-05-91
		LU-A- 87560	18-02-91
		NL-A- 8901902	16-02-90
		NO-B- 175287	20-06-94
		PT-B- 91246	04-05-95
		SE-A- 8902588	22-01-90
		US-A- 5047396	10-09-91
		US-A- 5189204	23-02-93
WO-A-9522982	31-08-95	AU-B- 7709194	11-09-95

Novel formulations of cyclosporin for oral administration with simple composition and high bioavailability and process for the production thereof

5 The invention relates to cyclosporin, especially cyclosporin A, containing liquid formulations for oral administration.

Cyclosporins are neutral cyclic peptides produced by microbes. The most important representative of
10 the cyclosporins is cyclosporin A which is used in transplant therapy for suppressing organ rejection and in bone marrow transplantation. Cyclosporin A, its microbiological production and its isolation and purification to an amorphous colourless powder is disclosed
15 per se in German Patent 24 55 859.

Cyclosporin A is increasingly also being used in the treatment of autoimmune diseases such as psoriasis, uveitis, nephrotic syndrome and others.

Antiinflammatory and antiparasitic properties
20 are described for the cyclosporins.

Because of the hydrophobic nature of cyclosporin, it is difficult to produce pharmaceutical compositions resulting in high bioavailability of the active ingredient. In particular, the known dosage
25 forms show a very wide inter- and intra-individual variability in the pharmacokinetic parameters. At the same dose, the cyclosporin level in the blood varies by up to 50% from patient to patient. Absorption varies widely even in one and the same patient. However,
30 immunosuppressive therapy relies on a very narrow therapeutic window between dose-dependent side effects and rejection of the transplanted organ.

Poor bioavailabilities are attributable in particular to the low solubility of cyclosporin in the
35 mixture of cyclosporins in dosage forms containing water.

There have thus been very numerous attempts to solve these pharmaceutical problems.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Known and commercially available dosage forms accordingly employ complicated systems of lipophilic and hydrophilic solvents, and solubilizing detergents, with the aim of dissolving cyclosporins and keeping
5 them in solution in aqueous systems. They consist of at least 4 ingredients, namely active ingredient, vegetable oil, ethanol and a surfactant.

US Patent 4,388,307 discloses the use of oil and ethanol as vehicle in conjunction with cosolvents.
10 Based on this patent, commercially available drinkable solutions of ciclosporin contain olive oil, ethanol and, as surface-active substance Labrafil®. This formula entails problems, however. Oils and surface-active vehicles often have an unpleasant odour and/or taste.
15 In addition, oils with unsaturated fatty acids are prone to rancidity.

Secondly, a relatively high content of ethanol is necessary in formulas containing oils. However, this high ethanol content entails difficulties on administration of the products to children and results in
20 storage problems.

When used for filling capsules it is necessary, for the purpose of preventing evaporation, to increase the elaboration of finishing by packaging in aluminium
25 blister packs.

Newer dosage forms disclosed in GB Patent 2 222 770 comprise routes to solutions by the production of microemulsions. These systems consist of 4 to 6 components which form a complicated system of
30 active ingredient, lipophilic, hydrophilic phase and a surface-active substance. Systems of this type entail an increased risk of cross reaction, and the risk that one of the substances used is not tolerated by the patient.

35 German Patent 39 24 207 discloses a process for producing stable aqueous injection solutions for intravenous administration, in which
a) 1 part by weight of cyclosporin

THIS PAGE BLANK (USPTO)

b) 8-13 parts by weight of 1 or more monoesters of a or of saturated hydroxy fatty acids with polyethylene glycol and

5 c) 1-3 parts by weight of 1 or more 1- and/or polyhydric alcohols

are mixed. Pharmaceutical forms which can be used orally have not been produced and investigated in this patent. On attempting to dilute these formulas with water the cyclosporin precipitates, which thus considerably impairs the bioavailability.

All commercially obtainable dosage forms contain oily, lipophilic ingredients (corn oil, kernel oil, corn oil mono-, di-, triglycerides) and one or more detergents and mono- or polyhydric alcohols.

15 It is evident from DE-A 38 43 054 that orthorhombic crystalline forms such as CY-A/X-II and, in particular CY-A/X-III are particularly suitable for producing pharmaceutical forms. These formulations are said to contain ciclosporin in stable and fine-particle
20 form and/or have better stability or more favourable release characteristics. These forms are preferably for topical dermal or topical ophthalmic use. The process described for producing the solvate-free orthorhombic crystal forms using ultrasound is difficult to
25 implement on the industrial scale. It is likewise shown that ciclosporin in amorphous form is less suitable for producing dosage forms.

The problems which have been described have been solved according to the invention by the surprising finding that in ciclosporin dosage forms for oral
30 administration with a simple composition and high bioavailability in the form of drinkable solution or capsules containing:

35 a) 0.5 to 2, preferably 1, parts by weight of one or more amorphous cyclosporin(s) as active ingredient

b) 6 to 9, preferably 7.5, parts by weight of one or more polyethylene glycol monoesters of saturated C10 to C22 hydroxy fatty acids, preferably SOLUTOL® HS 15

THIS PAGE BLANK (USPTO)

c) 1-3, preferably 2, parts by weight of one or more mono- or polyhydric alcohols as cosolvents, preferably ethanol and propylene glycol

the solubility of the cyclosporin(s) is considerably increased, especially in dilutions with water, when these specific ratios of amounts are maintained.

This was not normally to be assumed because comparable dosage forms use polyethylene glycol esters of fatty acids only as additional solubilizers between hydrophobic and hydrophilic phase.

It was therefore all the more surprising that such a formula showed a bioequivalence with commercial products (see above).

In particular, it was not predictable that such a simple formula without lipophilic component could achieve such high bioavailabilities.

It has furthermore been found that precisely the use of amorphous cyclosporin in an oral administration form results in particularly good solution properties in formulas with a cyclosporin content > 5%, which are also maintained in dilutions with water as stable, clear solution.

The invention therefore relates to oral dosage forms which, as drinkable solution or packed in capsules, contain the following ingredients in the following ratios of amounts:

a) 0.5-2 parts by weight, preferably 1 part by weight, of one or more cyclosporins, in particular cyclosporin A or G, which is used in amorphous form

b) 6-9 parts by weight, preferably 7.5 parts by weight, of one or more polyethylene glycol monoesters with saturated C10 to C22 hydroxy fatty acid components bound in the molecule, especially SOLUTOL® HS 15

c) 1 to 3 parts by weight, preferably 2 parts by weight, of one or more mono- or polyhydric alcohols as cosolvents, preferably ethanol and propylene glycol.

In the production process, which is likewise according to the invention, care must be taken that the ratios of amounts are maintained and that the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

cyclosporin is initially completely dissolved in ethanol with continuous stirring at room temperature and subsequently, likewise with continuous stirring and at room temperature, propylene glycol and Solutol® HS 15 are added. The solutions produced by this process contain 100 mg/ml active ingredient. Finishing as drinkable solution or capsules takes place in a known manner, for example in capsules each containing 100 mg, 50 mg or 25 mg of active ingredient.

10 The production of the composition according to the invention is explained in detail in the following examples:

Example 1

15 100 g of amorphous cyclosporin A are dissolved in 127 ml of ethanol with stirring at room temperature. Subsequently, while stirring further at room temperature, 96 ml of propylene glycol are added. After a clear solution of cyclosporin A has been obtained, 750 g of Solutol® HS 15 are added with further stirring. A clear, viscous solution containing 100 mg/ml cyclosporin A results.

Example 2

25 A cyclosporin A solution produced as in Example 1 is diluted in the ratio 1:40 with water. The resulting solution remains clear and stable over several months.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Claims

1. Novel formulations of ciclosporin for oral administration with simple composition and high bioavailability in the form of drinkable solution or capsules containing:
 - a) 0.5 to 2, preferably 1, part by weight of one or more amorphous cyclosporin(s) as active ingredient
 - b) 6 to 9, preferably 7.5, parts by weight of one or more polyethylene glycol monoesters of saturated C10-C22 hydroxy fatty acids, preferably SOLUTOL® HS 15
 - c) 1-3, preferably 2, parts by weight of one or more mono- or polyhydric alcohols as cosolvents, preferably ethanol and propylene glycol and the production thereof.
2. Dosage form according to Claim 1, in which cyclosporin A or cyclosporin G are used in amorphous form as active ingredient.
3. Process for the production of the novel formulations of ciclosporin for oral administration with simple composition and high bioavailability in the form of drinkable solution or capsules according to Claim 1 and 2, in which, initially while stirring at room temperature
 - a) 100 g of amorphous cyclosporin, especially cyclosporin A, are dissolved in 127 ml of ethanol
 - b) likewise while stirring and at room temperature, 96 ml of propylene glycol are added, and subsequently, likewise while stirring at room temperature
 - c) 750 g of Solutol® HS 15 are added, resulting in a clear, viscous solution of the cyclosporin A, which is, in a manner known per se, bottled as drinkable solution or packed into capsules.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Abstract

The invention relates to novel formulations of cyclosporin with simple composition and high bioavailability for oral administration, which contain 0.5 to 2 parts by weight of one or more amorphous cyclosporin(s), preferably cyclosporin A and/or cyclosporin G, and 6 to 9 parts by weight of one or more polyethylene glycol esters of saturated C10-C22 hydroxy fatty acids, especially SOLUTOL® HS 15, and 1-3 parts by weight of one or more mono- or polyhydric alcohols, preferably ethanol and propylene glycol.

The drug form is produced by initially dissolving the amorphous cyclosporin in ethanol and, while stirring, adding propylene glycol and Solutol® until a clear, viscous solution results, which is, in a manner known per se, bottled as drinkable solution or packed into capsules.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) FEP / De

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Neue Zubereitungsformen des Cyclosporins zur oralen Applikation mit einfacher Zusammensetzung und hohe Bioverfügbarkeit und Verfahren zu deren Herstellung

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Arzneimittelwerk Dresden GmbH
Fachbereich Patente
PF 01 01 31 / 01 01 32
01435 Radebeul

Bundesrepublik Deutschland

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:
(03 51) 8 34 14 24

Telefaxnr.:
(03 51) 8 34 19 45

Fernschreibnr.:
328 170

Staatsangehörigkeit (Staat): DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Dr. Matthias Olbrich
Zillerstr. 12
01445 Radebeul

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat): DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt

☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

☐ Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER			
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so ist dieses Blatt dem Antrag nicht beizufügen.</i>			
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben)</i> <div style="text-align: center;"> Dr. Heinrich Pötter Finstere Gasse 14 01445 Radebeul </div>		Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i>	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben)</i> 		Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i>	
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben)</i> 		Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i>	
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben)</i> 		Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i>	
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben)</i> 		Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i>	
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			
<input type="checkbox"/> Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☐ AP ARIPO-Patent: KE Kenia, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☐ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> AM Armenien | <input type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input type="checkbox"/> AT Österreich | <input type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input type="checkbox"/> NL Niederlande |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input type="checkbox"/> DK Dänemark | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland | <input type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input type="checkbox"/> ES Spanien | <input type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input type="checkbox"/> GE Georgien | <input type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input type="checkbox"/> KE Kenia | |
| <input type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | <input type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan | |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input type="checkbox"/> LR Liberia | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen | |
| <input type="checkbox"/> LU Luxemburg | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der Bestimmung von

Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH		Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben. <input type="checkbox"/>																					
Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit beansprucht:																							
Staat <i>(Anmelde- oder Bestimmungsstaat der Anmeldung)</i>	Anmeldedatum <i>(Tag/Monat/Jahr)</i>	Aktenzeichen	Anmeldeamt <i>(nur bei regionaler oder internationaler Anmeldung)</i>																				
(1) Deutschland	03.11.94	P 44 38 861 6	Deutsches Patentamt																				
(2)																							
(3)																							
<p><i>Dieses Kästchen ankreuzen, wenn die beglaubigte Kopie der früheren Anmeldung von dem Amt ausgestellt werden soll, das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist (eine Gebühr kann verlangt werden):</i></p> <p><input type="checkbox"/> Das Anmeldeamt wird hiermit ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in Zeile(n) _____ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem Internationalen Büro zu übermitteln.</p>																							
Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE																							
<p>Wahl der Internationalen Recherchenbehörde (ISA) <i>(Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig, ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll; Zweibuchstaben-Code genügt):</i> ISA / EP</p> <p>Frühere Recherche: <i>Auszufüllen, wenn eine Recherche (internationale Recherche, Recherche internationaler Art oder sonstige Recherche) bereits bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist und diese Behörde nun ersucht wird, die internationale Recherche soweit wie möglich auf die Ergebnisse einer solchen früheren Recherche zu stützen. Die Recherche oder der Recherchenantrag ist durch Angabe der betreffenden Anmeldung (bzw. deren Übersetzung) oder des Recherchenantrags zu bezeichnen.</i></p> <p>Staat (oder regionales Amt): _____ Datum (Tag/Monat/Jahr): _____ Aktenzeichen: _____</p>																							
Feld Nr. VIII KONTROLLISTE																							
<p>Diese internationale Anmeldung umfaßt:</p> <table style="width: 100%;"> <tr><td>1. Antrag</td><td>: 5 Blätter</td></tr> <tr><td>2. Beschreibung</td><td>: 5 Blätter</td></tr> <tr><td>3. Ansprüche</td><td>: 1 Blätter</td></tr> <tr><td>4. Zusammenfassung</td><td>: 1 Blätter</td></tr> <tr><td>5. Zeichnungen</td><td>: Blätter</td></tr> <tr><td>Insgesamt</td><td>: 12 Blätter</td></tr> </table>		1. Antrag	: 5 Blätter	2. Beschreibung	: 5 Blätter	3. Ansprüche	: 1 Blätter	4. Zusammenfassung	: 1 Blätter	5. Zeichnungen	: Blätter	Insgesamt	: 12 Blätter	<p>Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td>1. <input type="checkbox"/> Unterzeichnete gesonderte Vollmacht</td> <td>5. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung</td> </tr> <tr> <td>2. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht</td> <td>6. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen</td> </tr> <tr> <td>3. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen der Unterschrift</td> <td>7. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle für Nucleotide und/oder Aminosäuren (Diskette)</td> </tr> <tr> <td>4. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e) <i>(durch die Zeilennummer von Feld Nr. VI kennzeichnen):</i></td> <td>8. <input type="checkbox"/> Sonstige <i>(einzeln auflisten):</i></td> </tr> </table>		1. <input type="checkbox"/> Unterzeichnete gesonderte Vollmacht	5. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung	2. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht	6. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen	3. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen der Unterschrift	7. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle für Nucleotide und/oder Aminosäuren (Diskette)	4. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e) <i>(durch die Zeilennummer von Feld Nr. VI kennzeichnen):</i>	8. <input type="checkbox"/> Sonstige <i>(einzeln auflisten):</i>
1. Antrag	: 5 Blätter																						
2. Beschreibung	: 5 Blätter																						
3. Ansprüche	: 1 Blätter																						
4. Zusammenfassung	: 1 Blätter																						
5. Zeichnungen	: Blätter																						
Insgesamt	: 12 Blätter																						
1. <input type="checkbox"/> Unterzeichnete gesonderte Vollmacht	5. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung																						
2. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht	6. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen																						
3. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen der Unterschrift	7. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle für Nucleotide und/oder Aminosäuren (Diskette)																						
4. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e) <i>(durch die Zeilennummer von Feld Nr. VI kennzeichnen):</i>	8. <input type="checkbox"/> Sonstige <i>(einzeln auflisten):</i>																						
Abbildung Nr. _____ der Zeichnungen (falls vorhanden) soll mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden.																							
Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS																							
<p><i>Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.</i></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;"> <p>Arzneimittelwerk Dresden GmbH Fachbereich Patente</p> <p><i>Decker</i></p> <p>Decker</p> <p>Ang-AV-Nr. 100191</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p><i>Nauwald</i></p> <p>Nauwald</p> <p>Ang-AV-Nr. 1404 / 94</p> </div> </div>																							

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
<p>1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:</p> <p>3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:</p> <p>4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:</p>	<p>2. Zeichnungen</p> <p><input type="checkbox"/> eingegangen:</p> <p><input type="checkbox"/> nicht eingegangen:</p>
<p>5. Vom Anmelder benannte Internationale Recherchenbehörde: ISA /</p>	<p>6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben</p>

Vom Internationalen Büro auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zusatzfeld Wird dieses Zusatzfeld nicht benutzt, so ist dieses Blatt dem Antrag nicht beizufügen.

Dieses Feld ist in folgenden Fällen auszufüllen:

1. Wenn der Platz in einem Feld nicht für alle Angaben ausreicht:

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. ..." [Nummer des Feldes angeben] die gleichen Angaben zu machen wie in dem Feld vorgesehen, das platzmäßig nicht ausreicht;

insbesondere:

i) Wenn mehr als zwei Anmelder und/oder Erfinder vorhanden sind und kein Fortsetzungsblatt zur Verfügung steht:

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. III" für jede weitere Person die in Feld Nr. III vorgesehenen Angaben zu machen.

ii) Wenn in Feld Nr. II oder III die Angabe "die im Zusatzfeld angegebenen Staaten" angekreuzt ist:

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" oder "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" die Namen der Anmelder und neben jedem Namen der Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, europäisches oder OAPI-Patent) anzugeben, für die die bezeichnete Person Anmelder ist.

iii) Wenn der in Feld Nr. II oder III genannte Erfinder oder Erfinder/Anmelder nicht für alle Bestimmungsstaaten oder für die Vereinigten Staaten von Amerika als Erfinder benannt ist:

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. II" oder "Fortsetzung von Feld Nr. III" oder "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" der Name des Erfinders und neben jedem Namen der Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, europäisches oder OAPI-Patent) anzugeben, für die die bezeichnete Person Erfinder ist.

iv) Wenn zusätzlich zu dem Anwalt/den Anwälten, die in Feld Nr. IV angegeben sind, weitere Anwälte bestellt sind:

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. IV" für jeden weiteren Anwalt die gleichen Angaben zu machen wie in Feld Nr. IV vorgesehen.

v) Wenn in Feld Nr. V bei einem Staat (oder bei OAPI) die Angabe "Zusatzpatent" oder "Zusatzzertifikat" oder wenn in Feld Nr. V bei den Vereinigten Staaten von Amerika die Angabe "Fortsetzung" oder "Teilfortsetzung" hinzugefügt wird:

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. V" die Namen der betreffenden Staaten (oder OAPI) und nach dem Namen jeder dieser Staaten (oder OAPI) das Aktenzeichen des Hauptschutzrechts oder der Hauptschutzrechtsanmeldung und das Datum der Erteilung des Hauptschutzrechts oder der Einreichung der Hauptschutzrechtsanmeldung anzugeben.

vi) Wenn die Priorität von mehr als drei früheren Anmeldungen beansprucht wird:

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. VI" für jede weitere frühere Anmeldung die gleichen Angaben zu machen wie in Feld Nr. VI vorgesehen.

2. Wenn der Anmelder für irgendein Bestimmungsamt die Vergünstigung nationaler Vorschriften betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit in Anspruch nimmt:

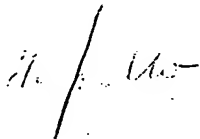
In diesem Fall ist mit dem Vermerk "Erklärung betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit" nachstehend diese Erklärung abzugeben.

Fortsetzung zum Feld-Nr. IX

Dr. Matthias Olbrich



Dr. Heinrich Pötter



THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag

Von Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Aktenzeichen des Anmelders
oder Anwalts

FEP / De

Eingangsstempel des Anmeldeamts

Anmelder

Arzneimittelwerk Dresden GmbH

BERECHNUNG DER VORGESCHRIEBENEN GEBÜHREN

1. ÜBERMITTLUNGSGEBÜHR 150,- Ü
2. RECHERCHENGEBÜHR 2 400,- R

Die internationale Recherche ist durchzuführen von _____
(Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig,
ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll.)

3. INTERNATIONALE GEBÜHR

Grundgebühr

Die internationale Anmeldung enthält 12 Blätter.

umfaßt die ersten 30 Blätter 883,- g₁

_____ x _____ = _____ g₂

Anzahl der Blätter Zusatzblattgebühr
über 30

Addieren Sie die in Feld g₁ und g₂ eingetragenen
Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld G ein 883,- G

Bestimmungsgebühr

25 x 214 = 2 140,- B

Anzahl der Bestimmungen Bestimmungsgebühr

(Übersteigt die Summe den 10fachen Betrag der Bestimmungsgebühr,
so ist nur der 10fache Betrag in Feld B einzutragen.)

Addieren Sie die in Feld G und B eingetragenen
Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld I ein 3 023,- I

4. GEBÜHR FÜR PRIORITÄTSBELEG 40,- P

5. GESAMTBETRAG DER ZU ZAHLENDEN GEBÜHREN

Addieren Sie die in Feldern Ü, R, I und P eingetragenen Beträge,
und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein 5 513,-
INSGESAMT

☐ Die Bestimmungsgebühren werden jetzt noch nicht gezahlt.

ZAHLUNGSWEISE

- ☐ Abbuchungsauftrag (siehe unten) ☐ Bankwechsel ☐ Kupons
- ☐ Scheck ☐ Barzahlung ☒ Sonstige (einzeln angeben):
- ☐ Postanweisung ☐ Gebührenmarken Überweisung

ABBUCHUNGSAUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)

- Das Anmeldeamt/ _____ ☐ wird beauftragt, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren von meinem laufenden Konto abzubuchen.
- ☐ wird beauftragt, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrags der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.
- ☐ wird beauftragt, die Gebühr für die Ausstellung des Prioritätsbelegs und seine Übermittlung an das Internationale Büro der WIPO von meinem laufenden Konto abzubuchen.

Kontonummer

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Unterschrift

THIS PAGE BLANK (USPTO)